Experimentelle und klinische Beobachtungen über die Senkung des Cholesterinspiegels durch verschiedene Substanzen

von

Wilhelm Glenk

aus Pegnitz

Erlangen 1964

1963 № 154

Experimentelle und klinische Beobachtungen über die Senkung des Cholesterinspiegels durch verschiedene Substanzen

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Friedrich-Alexander-Universität

zu

Erlangen-Nürnberg

Vorgelegt von

Wilhelm G l e n k

aus Pegnitz

Gedruckt mit Erlaubnis der Medizinischen Fakultät
der Universität Erlangen-Nürnberg

Tag der mündlichen Prüfung: 17. Januar 1964

Dekan: Universitätsprofessor Dr. Theissing
Referent: Universitätsprofessor Dr. Hegemann
Korreferent: Universitätsprofessor Dr. Flügel

Experimentelle und klinische Beobachtungen über die Senkung des Cholesterinspiegels durch verschiedene Substanzen.

A) Einleitung:

B) Hauptteil:

I. Bedeutung, Physiologie, Chemie und Klinik des Cholesterins.

II. Beeinflussung des Cholesterinspiegels durch Medikamente.

III. Material und Methodik.

IV. Klinische Untersuchungen.

V. Ergebnisse
   a) experimentelle
   b) klinische

C) Diskussion

D) Zusammenfassung

E) Literatur

F) Lebenslauf

A)

Übereinstimmend verzeichnen alle neueren Statistiken eine erhebliche Steigerung der Herz- und Kreislaufkrankheiten. In allen zivilisierten Ländern stellt die Arteriosklerose zur Zeit die häufigste Todesursache dar. Allen unter den Begriff der Arteriosklerose fallenden Erkrankungen sind drei Faktoren gemeinsam:

1.) Verhärtung der Gefäßwände
2.) Einschränkung der Elastizität
3.) Einengung des Gefäßlumens.

Hinsichtlich der Morphologie und Aetiologie ist jedoch die Einteilung in degenerative, produktiv-hyperplastische und entzündliche Arterienerkrankungen zu beachten. Die zahlenmäßig und für die menschliche Arteriosklerose überhaupt wichtigste Form ist die sog.Atherosklerose (1), die den degenerativen Arterienerkrankungen zugerechnet wird. Pathologisch-anatomisch handelt es sich um Atherombildungen in der Intima der Gefäße. Diese atheromatösen Plaques bestehen zum größten Teil aus Fetten und Lipoiden mit einem überwiegenden Anteil an Cholesterin. Deshalb glaubte man zuerst, die Arteriosklerose entstehe auf dem Boden einer Störung des Cholesterinstoffwechsels, da auch bei anderen Erkrankungen, wie Diabetes mellitus, Lipoidnephrose, Xanthomatose, essentielle Hyperlipämie und Lipoidose (Krankheiten nach Schiller-Christian, Gaucher usw.), die mit einer Hypercholesterinämie einhergehen, vermehrt arteriosklerotische Veränderungen nachgewiesen wurden. Inzwischen ist man jedoch durch intensive Forschung zu dem Ergebnis gelangt, daß nicht nur Dyscholesterinämie, sondern Störungen im Gesamtlipoidstoffwechsel - atheromatöse Lipoidstoffwechselstörungen - zwar begünstigend auf die Entwicklung einer Atherosklerose einwirken, aber als auslösende aetiologische Faktoren nicht in Betracht kommen. Es wird also erst sekundär nach vorangegangener Gefäßwandschädigung Einlagerung von Lipoiden erfolgen.- Abb.1 - Von der Atherosklerose mit ihrem anfänglich typischen herdförmigen Plaques wäre noch die Alters- oder Physiosklerose zu trennen, die als gleichmäßige,

altersbedingte, generelle Verhärtung der Gefäße, wie auch der übrigen Organe durch Änderung der kolloidalen Zusammensetzung auftritt. - Eine nicht untergeordnete Rolle in der Entstehung der Atherosklerose wird auch dem Alter, der Rasse, der soziologischen Stellung und den Ernährungsgewohnheiten zugeschrieben. Andere Autoren (5,6,7) zeigen, daß auch ohne die als schädlich anerkannten Faktoren in Lebens- und Ernährungsweise Atherosklerose auftreten kann. Bei Atherosklerotikern soll außerdem das Serum fast nie in der Lage sein, eine alimentäre Trübung innerhalb der normalen Zeit von vier bis sechs Stunden zum Verschwinden zu bringen (8). Dieser Vorgang wird als "Klärinsuffizienz" bezeichnet.

Nach exakten Forschungen ist der bei Atherosklerose beobachtete meist erhöhte Cholesterinwert allein nicht ausreichend zur genauen Diagnosestellung. In den letzten Jahren ist das biologische Studium des Gesamtfettstoffwechsels, seiner pathologischen Abweichungen und des Verhältnisses seiner einzelnen Faktoren zueinander in den Vordergrund gerückt. Es ist also nicht so sehr die absolute Cholesterinhöhe, als die Stabilität des Blutcholesterins und sein Verhältnis zu den anderen Lipoidgruppen, sowie seine Beziehungen zu dem Serumeiweißkörper für die Entstehung der Atherosklerose wesentlich (9,10). Da die Atherosklerose praktisch erst dann erkannt wird, wenn sie bereits irrversible Schädigungen gesetzt hat, ist es notwendig, Methoden zur frühzeitigen Diagnostik zu finden, um bereits im reversiblen Stadium oder noch vorher therapeutische Maßnahmen zu ergreifen (11).

B)

I.

Cholesterin, die Steroidhormone, die Gallensäuren und zum Teil noch unbekannte Stoffe bilden die wichtigsten Steroidfraktionen und werden zusammen mit den Phospholipiden als Lipoide bezeichnet. Das chemische Grundgerüst aller Steroide ist der Phenanthrenring. Nach ihren chemischen Eigenschaften werden sie wie folgt eingeteilt (12):

Mit Digitonin fällbare und nicht fällbare Steroide.

Liebermann-Burchart-reaktive Steroide - Steroide, die allgemein als Cholesterin bezeichnet werden.

Mit Digitonin fällbare, Liebermann-Burchart-reaktive Steroide werden als freies Cholesterin bezeichnet.

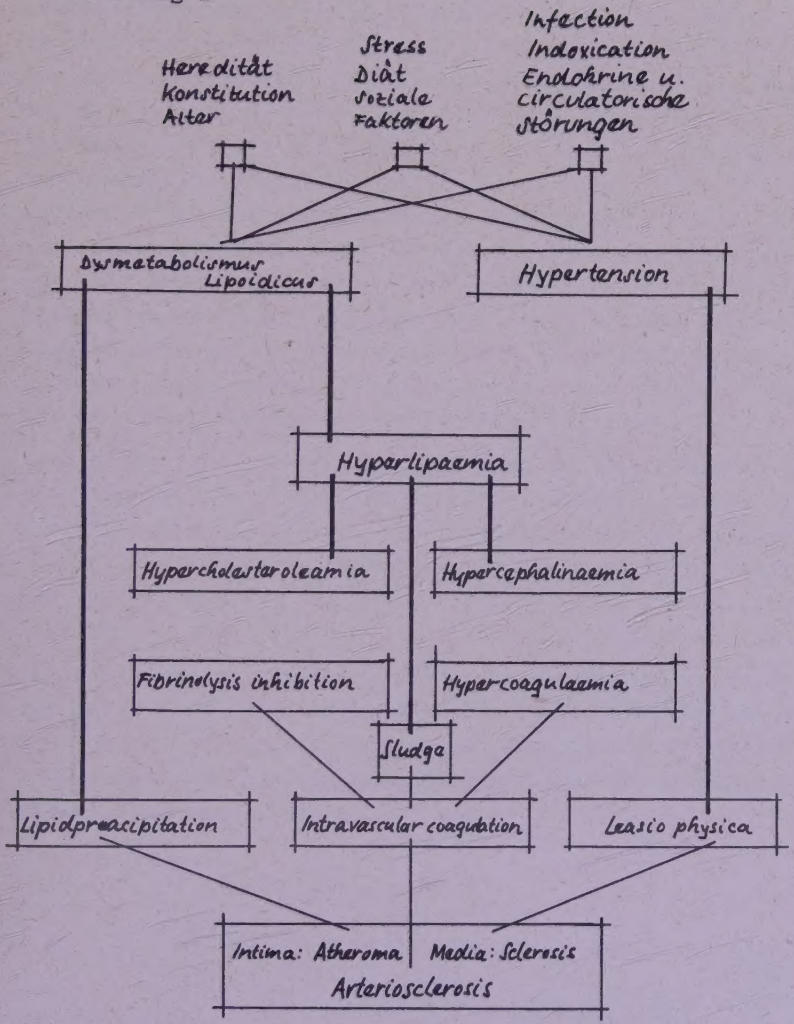
Nicht mit Digitonin fällbare, Liebermann-Burchart-reaktive Steroide werden als Cholesterinester bezeichnet.

Mit Digitonin fällbare, nicht Liebermann-Burchart-reaktive Steroide sind keinesfalls Cholesterine.

Der Gesamtcholesteringehalt im Serum ist sehr unterschiedlich und unterliegt außerdem physiologischen Variationen. Bei jungen Leuten ist er bedeutend niedriger als bei alten, bei Frauen wesentlich höher als bei Männern (13) und während der Gravidität steigt der Gesamtcholesterinwert physiologischerweise proportional mit der Erhöhung des Gesamtlipidgehaltes. Die Cholesterinzufuhr (14) hat keinerlei Einfluß auf die Höhe des Cholesterin-Blutspiegels, jedoch die in der Nahrung enthaltenen tierischen und pflanzlichen Fette. Bei fettreicher Ernährung (40 % Gesamtkalorien im Fett) ist der mittlere Cholesteringehalt um 25 - 50 % höher als bei fettarmer Ernährung (bis 20 % Gesamtkalorien im Fett) (15).

Die endogene Bildung des Cholesterins erfolgt durch das aktive Acetat. So ist auch der bei Diabetes mellitus erhöhte Cholesteringehalt und die gerade bei dieser Krankheit so häufige Atheromatose zu erklären, da durch den Mangel des Diabetikers an Oxalessigsäure vermehrt Acetyl Co-A liegen bleibt, welches im Zitronensäurencyclus weiter abgebaut oder zu höheren Fettsäuren aufgebaut wird. Wie die Cholesterin-

Abbildung 1



Aetiologie der Arteriosklerose (1,2,3)

synthese im Einzelnen erfolgt, ist noch nicht bekannt (16). Neueren Forschungen zufolge ließ sich der Reaktionsweg jedoch in großen Zügen darstellen (17). Das ganze Kohlenstoffgerüst des Cholesterins kann im tierischen Organismus, besonders in der Leber, aus Acetat aufgebaut werden. Der erste Schritt ist wahrscheinlich die Bindung des Acetoacetylcoenzyms-A aus zwei Molekülen Acetylcoenzym-A. Darauf bildet sich durch Kondensation von Acetoacetylcoenzym-A mit einem weiteren Molekül Acetoacetylcoenzym-A Beta-Hydroxy-Beta-methylglutarsäure oder eine ihr nahe verwandte C 6-Verbindung. Auf noch unbekannte Weise entsteht aus dieser C 6-Verbindung der dem Isopentantypus entsprechende C 5-Baustein des Cholesterin-Kohlenstoffgerüstes, der als Isopren-Einheit auch in einer Zahl von Zwischenprodukten mit Isoprenstruktur auftritt.

Beim Abbau (18) des Cholesterins wird nur die Seitenkette vollständig autoxydiert, wobei ein spezifisches Enzym die Seitenkette unter Bildung von Isocapronsäure und Pregnenolon abspaltet. Die Isocapronsäure wird darauf zu Propionsäure und Acetylcoenzym-A abgebaut. Das Ringgerüst des Cholesterins und der Steroide wird nicht zu CO 2 oxydiert.

Täglich werden 2 g Cholesterin - der überwiegende Anteil in der Leber gebildet - umgesetzt. Mit der Nahrung werden täglich ca. 0,5 g - 1,0 g Cholesterin aufgenommen. Diese Werte sind jedoch vom Cholesteringehalt der einzelnen Nahrungsmittel abhängig. (Tab.1).

Nahrungsmittel	Cholesteringehalt %
Käse	120
Butter	280
Sahne 20 %	70
Eier	625
Fisch	60
Leber Rind	260
Leber Kalb	350
Margarine	70
Fleisch	100
Vollmilch	11
Magermilch	3

Tab.1: Cholesteringehalt in mg % einzelner Nahrungsmittel (19).

Während der Verdauung dringen die Lipide unter der Form der sehr großen Moleküle der Lipoproteine in den Blutkreislauf ein (20). Bei normalem Stoffwechselgeschehen werden die großen Moleküle in immer kleinere und dabei sowohl stabilere als auch löslichere Moleküle umgewandelt. Der auslösende enzymatische Prozeß ist noch wenig bekannt.

Bei der Dyslipämie ist diese Umwandlung verlangsamt und nicht ausreichend. Diese großen Moleküle sind besonders reich an Cholesterin, während die kleinen reich an Phospholipiden sind (20). Dieser überaus starke Anteil der großen Moleküle an Cholesterin wirkt verstärkt auf die Atheromatosebildung.

Durch die Papierelektrophorese, Ultrazentrifugierung und fraktionierte Eiweißfällung (21) lassen sich die einzelnen Fraktionen der Serumlipoproteine genau darstellen.

Man unterscheidet drei (22) Gruppen:

1.) Alpha-Lipoidfraktionen Mol.Gew. 200 000, Lipoidanteile ca. 35 %,

2.) Beta-Lipoidfraktionen Mol.Gew. 1 300 000, Lipoidanteile ca. 75 %,

3.) Chylomikromen mit unterschiedlichem Lipoidgehalt.

Die Beta-Lipoproteine sind also die Gruppe mit der stark atheromatösen Wirkung. Bei Vermehrung der Gesamtlipide im Serum sind auch die Beta-Lipoproteine, nicht aber die Alpha-Lipoproteine, stark erhöht (23).

In der Alpha-Fraktion bei normalem und pathologischem Serum ist der Gehalt an Phospholipoiden höher, in der Beta-Fraktion der Cholesterin- und Cholesterinestergehalt. Zur sicheren Diagnostik einer Dyslipämie ist also außer der Bestimmung des Gesamtcholesterin noch die Bestimmung der Beta-Lipoproteine notwendig. Hier scheint der Phenoltest nach Kunkel am besten verwendbar zu sein, bei dem nach Ausflockung der Lipoproteine mit großen Molekülen die erhaltene Trübung photometrisch gemessen wird. Dieser Test ermöglicht es auch bei noch normalem bzw. wenig erhöhtem Cholesteringehalt, den späteren Eintritt einer Hypercholesterinämie vorauszusehen.

Hierzu folgendes anschauliches Beispiel (20):
Tab. 2 und 3.

Tabelle 2

Gesamt-Cholesterin	K 1	K 2
218 mg %	36	65
224 "	26	41
226 "	25	42
219 "	38	67
205 "	21	37
210 "	40	71

Tabelle 3

Gesamt-Cholesterin	K 1	K 2
305 mg %	39	80
216 "	25	37
228 "	23	40
327 "	40	75
190 "	20	31
330 "	46	91

Die Werte bei 6 Patienten in Tab.2 ergaben keinen Anhalt für irgendwelche Störungen des Lipoidstoffwechsels und es wurde auch keine Behandlung durchgeführt.

Nach sechs Monaten (Tab.3) zeigten jedoch drei Patienten eine deutliche pathologische Erhöhung des Gesamtcholesterinwertes.

Setzt man den Normalwert des Kunkel 1 auf 30 V.E. und den Kunkel 2-Wert auf 60 V.E. fest, so kann man sagen, daß alle höheren Werte in Tab.2 bereits als verdächtig bzw. pathologisch anzusehen sind. Bei Werten des Kunkel-Test 2 über 200 V.E. ist es - ohne Abhängigkeit von der Höhe des Cholesterinspiegels - nur sehr schwierig oder ganz unmöglich, die Hypercholesterinämie zu senken oder zu normalisieren. Hier erhebt sich die Forderung, bei Werten des Cholesterinspiegels über 200 mg spezifischere Methoden zur genauen Diagnostik einer eventuellen Dyslipämie durchzuführen, um rechtzeitig eine gezielte prophylaktische Therapie einzuleiten.

B)
II.

Zur therapeutischen Senkung des Cholesterinspiegels im Serum sind zwei Wege denkbar, die diätetische und die medikamentöse Behandlung.

Einschränkung der Cholesterinzufuhr hat keinerlei Wirkung, da die Unabhängigkeit der Serumcholesterinwerte von der exogenen Cholesterinaufnahme einwandfrei bewiesen ist (24) und allein vom Fettgehalt der Nahrung abhängt. Hier kommt also auch einer sinnvollen Verringerung der Fett- und Kalorienzufuhr eine ausschlaggebende Wirkung zu (25). Die tägliche Gesamtfettmenge soll höchstens 50 - 70 g betragen (max. 0,5 - 0,75 g/kg Sollgew.).

Bei einer hier einsetzenden diätetischen Therapie ist jedoch zwischen endogener und exogener Fettsucht zu unterscheiden. Endogene Formenbedürfen zunächst einer besonderen Behandlung.

Zu erwähnen wäre hier z.B. die gesteigerte Liponeogenese und der katabole Proteinhaushalt unter der Einwirkung hoher Dosen von Prednisolen- oder Cortisonpräparaten (26).

Außer zentralen Regulationsmechanismen und Nebennierensteroiden kommt dem Insulin bei der Liponeogenese eine gewisse Bedeutung zu. Nach gesicherten experimentellen Beweisen (27) wird bei der Fettbildung Insulin verbraucht. Hier zeigt sich pathogenetisch eine Verbindung zwischen Fettleibigkeit und Diabetes mellitus, da das vermehrte Auftreten dieser Erkrankung bei Fettleibigen besonders auffällig ist (28). Nach Literaturangaben soll bei Diabetikern vor Auftreten ihrer Erkrankung in 45 % - 75 % eine Fettleibigkeit vorliegen (27,28,29).

Allgemein bewiesen ist auch die Beeinflussung des Fettstoffwechsels durch die Schilddrüsenhormone. Bei der Hypothyreose besteht gleichzeitig eine Erhöhung der Gesamtlipide im Serum. Bei Aplasie der Schilddrüse kommt es bereits im jugendlichen Alter zu erheblicher Ausbreitung atheromatöser Prozesse in den Gefäßen (30).

Da durch Schilddrüsenhormone sowie den Hormonmetaboliten Trijodthyreoessigsäure erhöhte Cholesterinwerte gesenkt werden können (31, 32), wird in der Therapie auch dieser Weg zur Steigerung des Lipoidkatabolismus eingeschlagen. So wurde bei 20 Patienten (33), die eigentlich zur Verringerung ihrer Adipositas in klinischer Behandlung standen, 21 Tage mit einem Schilddrüsenpräparat, mit Einschränkung der Gesamtkalorienzufuhr und mit einem Langzeitsalidiuretikum behandelt.

Im Vergleich zu den Ausgangswerten fand sich am Ende außer einer durchschnittlichen Gewichtsabnahme um 11 % eine signifikante Senkung des Cholesterinspiegels um 23 mg % im Durchschnitt. Hierbei dürfte aber auch die Drosselung der Gesamtkalorien- und somit der Gesamtfettkalorienzufuhr eine Rolle gespielt haben.

Auch Versuche (34) durch Hemmung der Rückresorption von Cholesterin, welches mit der Galle in den Darm gelangt, zeigten eine deutliche Senkung des Cholesterinspiegels um ca. 30 % im Durchschnitt. Jedoch erscheint die Methode im Augenblick noch etwas zu umständlich. Außerdem wird wahrscheinlich dadurch die bestehende Lipoidstoffwechselstörung nicht beeinflußt, sondern lediglich ein Symptom - der erhöhte Cholesterinwert im Serum - beseitigt.

Ein weiterer therapeutischer Versuch bestand in der Zufuhr von essentiellen Fettsäuren, da ein Mangel dieser Fettsäuren eine Verschiebung des Quotienten Alpha:Betalipoproteinen eine Klärinsuffizienz, eine Lipämie und die Ablagerung von Lipoiden in Leber- und Blutgefäßwänden bewirkt. Nach wochenlanger Verabreichung von essentiellen Fettsäuren, 30 - 40 g pro die, kam es zu einer Senkung des Blutfettspiegels und besonders des Cholesterinwertes. Es zeigte sich jedoch (35,36) eine Steigerung des Cholesteringehaltes der Gewebe und damit der Gefäßwände bis zur Ausbildung einer Fettleber, da das rasche Verschwinden der Fette nach längerer Behandlung mit Polyenen aus dem Blut nicht mit einer ebenso raschen Elimination aus dem Organismus, sondern zur Einlagerung ins Gewebe und Aktivierung der Cholesterinsynthese

führt (37,38). Das Endprodukt des Fettkatabolismus - Acetyl-Coenzym A - wird nämlich nicht ausgeschieden, sondern zu Cholesterin aufgebaut und diese Synthese wird durch die essentiellen Fettsäuren gefördert (35,36,39).

Schließlich glaubte man, durch Zufuhr von Phosphorlipoiden eine Senkung des Cholesterinwertes zu erreichen (40), da diese für das Cholesterin eine Art Lösungsvermittler darstellen. Auch dieses Vorgehen brachte keine brauchbaren Ergebnisse; denn nach anfänglicher Senkung kam es bald wieder zum Ansteigen des Cholesterinspiegels. Dagegen wurde durch die stabilisierende Wirkung von Cholin und Phospholipoiden in Verbindung mit den oberflächenaktiven Eigenschaften ungesättigter Fettsäuren gute Erfolge erzielt: erhöhte Serumcholesterinwerte sowie pathologische Lipidkonstellationen konnten ohne diätetische Maßnahmen normalisiert werden (41,40).

Auch über die gute Wirkung von Heparin bei der Beeinflussung eines pathologischen Lipoproteinspiegels wird von einzelnen Autoren berichtet. Es fehlen jedoch noch brauchbare Statistiken.

Bei der vorliegenden Arbeit soll die unterschiedliche Wirkung zweier verschiedener Präparate auf den Cholesterinspiegel untersucht werden.

Das erste Präparat " L i p o s t a b i l " ist chemisch definiert als Cholin - Phosphorsäure - Diglyceridester natürlicher Herkunft mit überwiegend ungesättigten Fettsäuren, speziell Linol, Linolen und Oelsäure.

Das zweite Präparat " S o l v o s t e r o l " hat folgende chemische Zusammensetzung:
Alpha-Aminopropionsäure 6,7 mg, Alpha-Aminoessigsäure 22mg, Alpha-Amino-Beta-Methylvaleriansäure 29 mg, Alpha-Amino-isovaleriansäure 34,6 mg, Alpha-Amino-Beta-Hydroxypropionsäure 7,7 mg.

Beide Präparate sind hinsichtlich ihrer Wirkung - Senkung eines pathologischen Cholesterinspiegels und Normalisierung eines gestörten Lipidstoffwechsels - experimentell und klinisch ausreichend geprüft.

Hierzu einige Beispiele:

Bei Werten von 250 mg% Gesamtcholesterin und 170 mg% Estercholesterin wurde 28 Tage mit 3 x 2 Kapseln Lipostabil behandelt. Bereits nach 7 Tagen erfolgte eine deutliche Senkung der Cholesterinwerte im Serum um 20 %. Diese gesenkten Werte blieben bis zum Schluß der Beobachtung mit geringen Schwankungen auf gleicher Höhe (41).

Gleich gute Ergebnisse liegen bei der Behandlung mit Solvosterol vor. Bei 70 Patienten trat nach monatelanger Therapie in 90 % der Fälle eine signifikante Senkung der Cholesterinwerte auf (42).

Auch viele ausländische Untersucher berichten über gute Erfolge mit beiden Präparaten (43,44).

Fast immer wurde mit einer oder mehreren Injektionsserien begonnen und anschließend auf orale Verabreichung übergegangen.

Bei beiden Präparaten wurde außer einer Senkung des Cholesterinspiegels eine Besserung der bei Arteriosklerose häufig auftretenden subjektiven Beschwerden beobachtet, sowie eine deutliche Verlängerung der Gehstrecke bei Claudicatio intermittens festgestellt.

III.

Material und Methodik.

Wenn auch zur vollständigen Klärung von Erkrankungen, die meist mit einer Erhöhung des Cholesterinwertes im Serum einhergehen, eine umfangreiche Labordiagnostik volle Berechtigung hat und gefordert werden muß, so ist doch die isolierte Bestimmung der drei Cholesterinfraktionen im Serum, Gesamtcholesterin, Estercholesterin und freies Cholesterin, sowie deren Verhältniszahlen untereinander, als wichtiger Hinweis nicht zu unterschätzen.

Bei pathologischen Werten kann dann immer noch die Bestimmung der weiteren nötigen Untersuchungen, die für kleine Labors und vor allem für den Praktiker oft nicht durchführbar sind, angeschlossen werden.

Welches sind denn aber pathologische Werte, wo ist die Grenze des noch Normalen, wo hört sie auf ?

In der gesamten Fachliteratur ist man sich zwar über die pathologische Bedeutung erhöhter Cholesterinwerte einig; doch zwischen den einzelnen angegebenen Normalwerten bestehen Schwankungen zwischen 200 und 270 mg%. Außerdem ergeben sich noch erhebliche Differenzen zwischen den im Einzelnen angewandten Methoden, ebenso wie zwischen denselben Methoden und verschiedenen Untersuchern. Hier wäre eine Einigung sehr zweckmäßig. Eine weitere Forderung (11), die bei den vorliegenden Untersuchungen weitgehend eingehalten wurde, ist, daß die zu untersuchenden Personen

1) nicht unter einer hypercholesterinämiesenkenden Behandlung stehen,

2) keine bedeutenden Gewichtsverluste aufweisen,

3) keine sehr variable psychische oder berufliche Tätigkeit ausüben,

4) keine von Tag zu Tag erheblich wechselnde Nahrung hinsichtlich des Lipoidgehaltes und des Kalorienreichtums zu sich nehmen.

Als Untersuchungsmaterial standen zwei Gruppen zu je 24 Patienten zur Verfügung. Bei der ersten Gruppe wurde die Beeinflussung des Cholesteringehaltes im Serum durch Lipostabil, bei der zweiten Gruppe durch Solvosterol aufgezeichnet.

Im Einzelnen wurde folgendermaßen vorgegangen:

Die Beobachtungszeit des einzelnen Patienten betrug drei Tage: Morgens wurde Nüchternblut abgenommen und anschließend 5 ccm Lipostabil i.v., bei der Vergleichsgruppe 5 ccm Solvosterol i.m. injiziert. Weitere Serumkontrollen erfolgten 3 und 8 Stunden später. Am zweiten und dritten Tag wurde der gleiche Vorgang wiederholt. Als Kontrolle und zur Klärung der normalen täglichen Schwankungen des Cholesterinspiegels im Serum wurde noch eine dritte Gruppe von 10 Patienten untersucht. Hierbei wurde in der gleichen Weise vorgegangen, jedoch erhielten diese Patienten keine spezifisch den Cholesterinwert senkenden Präparate.

Das Durchschnittsalter der Gruppe eins betrug 59 Jahre, bei der Gruppe zwei 61 Jahre, bei Gruppe drei im Mittel 63 Jahre. Das Verhältnis männlich zu weiblich betrug ca. 50 : 50. Zum Vergleich gegenüber den meist schon älteren Versuchspersonen, wurden auch einige jüngere Patienten zwischen 20 bis 40 Jahren herangezogen. Die Auswahl der Patienten erfolgte nicht nach bestimmten Krankheiten, sondern stellt einen Querschnitt durch ein normal anfallendes Krankengut einer chirurgischen Klinik dar.

Die abgenommene Blutprobe wurde sofort nach Retraktion des Blutkuchens und vollständiger Klärung des Serums durch Zentrifugierung nach der Methode Liebermann-Burchart auf ihren Gesamtcholesterin- und Estercholesteringehalt untersucht (45,46,47).

Nach dieser Reaktion beruht die Bestimmung der Cholesterine auf der grünen Farbreaktion dieser Körper mittels Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure. Zur Enteiweißung des Serums diente ein Äther-Alkohol-Gemisch.

Gesamtcholesterin im Serum

Reagenzien:

1. Äther pro narcosi
2. Chloroform pro narcosi
3. Alkohol absol. DAB 6
4. Essigsäureanhydrid p.a.
5. Schwefelsäure D = 1,84 p.a.

Lösungen:

I. Äther-Alkohol-Gemisch: Äther 100 ml
Alkohol 300 ml

II. Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure-Gemisch: (vor Gebrauch stets neu ansetzen !)
Essigsäureanhydrid 19,0 ml
Schwefelsäure D = 1,84 1,0 ml
(unter Wasserleitung abkühlen)

Arbeitsweise:

Man pipettiert in einen 25-ml-Meßkolben
Serum 1,0 ml
Äther-Alkohol-Gemisch (I) 20 ml

10 Minuten schütteln, anschließend auf einem elektrischen Wasserbad unter dem Abzug kurz zum Sieden bringen, abkühlen,
dann Alkohol-Äther (I) ad 25,0 ml
schütteln.

Anschließend filtriert man in ein trockenes Reagenzglas. Man bringt
vom Filtrat 10,0 ml
in ein trockenes Porzellanschälchen und dampft auf einem kochenden elek-

trischen Wasserbad zur Trockne ein.

In gleicher Weise wird eine Vergleichslösung angesetzt aus:

Aqua dest.	0,4 ml
Äther-Alkohol-Gemisch (I)	9,6 ml

die ebenfalls eingedampft und wie die Analysenlösung weiterbehandelt wird.

Man nimmt den Rückstand mit

Chloroform (2)	10,o ml

auf und filtriert nochmals wie beschrieben.

In ein Reagenzglas mit Schliffstopfen gibt man

von diesem Filtrat	5,o ml
Essigsäureanhydrid-Schwefelsäure-Gemisch	2,o ml

Umschütteln, verschließen und genau 15 Minuten im Dunkeln stehen lassen.

Messung:

Nach Ablauf der Wartezeit mißt man sofort im "Elko III"

in 1 cm Schichtlänge
mit Glühlampe und Filter S 59 E

die Analysenlösung gegen die Vergleichslösung.

Ausrechnung:

Extinktion 1100 = mg Cholesterin in 10 ml Serum.

Gesamtcholesterin im Serum

Tabelle 4

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.0	0	11	22	33	44	55	66	77	88	99
0.1	110	121	132	143	154	165	176	187	198	209
0.2	220	231	242	253	264	275	286	297	308	319
0.3	330	341	52	363	374	385	396	407	418	429
0.4	440	451	462	473	484	495	506	517	528	539
0.5	550	561	572	583	594	605	616	627	638	649
0.6	660	671	682	693	704	715	726	737	748	759
0.7	770	781	792	803	814	825	836	847	858	869
0.8	880	891	902	913	924	935	946	957	968	979
0.9	990	1001	1012	1023	1034	1045	1056	1067	1078	1089
1.0	1100	1111	1122	1133	1144	1155	1166	1177	1188	1199

Die linke senkrechte Spalte enthält die abgelesene Extinktion bis zur 1., die oberste waagrechte Spalte die 2. Dezimale.

Im Schnittpunkt der beiden Spalten ist die ermittelte Konzentration angegeben.

Beispiel: abgelesene E = 0,33, Gehalt = 363 mg Gesamtcholesterin in 100 ml Serum.

Verestertes Cholesterin im Serum

Grundlage: Mit Digitonin fällt man nach Enteiweißung des Serums (Äther-Alkohol) das freie Cholesterin aus. Die dann mittels Essigsäureanhydrid und Schwefelsäure erzeugte grüne Farbreaktion ist auf die Cholesterinester zurückzuführen.

Reagenzien:

1. Äther pro narcosi
2. Chloroform pro narcosi
3. Alkohol absol. DAB 6
4. Essigsäureanhydrid p.a.
5. Schwefelsäure D = 1,84 p.a.
6. Digitonin
7. Tetrachlorkohlenstoff p.a.

Lösungen:

I. Äther-Alkohol-Gemisch: Äther 100 ml, Alkohol 300 ml

II. Essigsäureanhydrid-Schwefelsäuregemisch: (vor Gebrauch stets neu ansetzen!) Essigsäureanhydrid 19,0 ml, Schwefelsäure D = 1,84 1,0 ml (unter Wasserleitung abkühlen!)

III. Digitoninlösung: Digitonin (6) 1,0 g, Alkohol absol. (3) ad 100 ml

Arbeitsweise: Zunächst verfährt man zur Enteiweißung des Serums wie bei Gesamtcholesterin beschrieben. Dann bringt man in ein trockenes Porzellanschälchen

vom eiweißfreien Filtrat 10,0 ml

und in ein zweites Schälchen für die Vergleichslösung

Aqua dest.	0,4 ml
Äther-Alkohol-Gemisch (I)	9,6 ml

Analysenlösung und Vergleichslösung werden nebeneinander weiterbehandelt: Man dampft soweit ein, bis man keinen Äthergeruch mehr wahrnehmen kann (Rest von ca. 2 ml). Dazu gibt man

Digitoninlösung (III)	1,o ml

und dampft zur Trockene ein. Den Rückstand nimmt man mit

Tetrachlorkohlenstoff (7)	10,o ml

auf und filtriert. In Reagenzgläser mit Schliffstopfen gibt man

vom Filtrat	5,o ml
Essigsäureanhydrid-Schwefelsäuregemisch (III)	2,o ml

Umschütteln, verschließen und genau 15 Minuten im Dunkeln stehen lassen!

Messung: Nach Ablauf der Wartezeit mißt man sofort
in 1 cm Schichtlänge
mit Glühlampe und Filter S 59 E.

Ausrechnung: Extinktion x 1100 = mg Cholesterin in 100 ml Serum.

Verestertes Cholesterin im Serum

Tabelle 5

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
0.0	0	11	22	33	44	55	66	77	88	99
0.1	110	121	132	143	154	165	176	187	198	209
0.2	220	231	242	253	264	275	286	297	308	319
0.3	330	341	352	363	374	385	396	407	418	429
0.4	440	451	462	473	484	495	506	517	528	539
0.5	550	561	572	583	594	605	616	627	638	649
0.6	660	671	682	693	704	715	726	737	748	759
0.7	770	781	792	803	814	825	836	847	858	869
0.8	880	891	902	913	924	935	946	957	968	979
0.9	990	1001	1012	1023	1034	1045	1056	1067	1078	1089
1.0	1100	1111	1122	1133	1144	1155	1166	1177	1188	1199

Die linke senkrechte Spalte enthält die abgelesene Extinktion bis zur 1., die oberste waagrechte Spalte die 2.Dezimale.

Im Schnittpunkt der beiden Spalten ist die ermittelte Konzentration angegeben.

Beispiel: abgelesene E = 0,29, Gehalt = 319 mg Cholesterinester in 100 mg Serum.

IV.

Klinische Untersuchungen

Bereits vor Beginn der oben beschriebenen experimentellen Untersuchung über die Senkung des Cholesterinspiegels durch Lipostabil und Solvosterol wurden beide Präparate in großem Umfang klinisch eingesetzt und geprüft. Wir verfügen über Erfahrung mit diesen Mitteln in einer Zahl von 80 Patienten, die sämtlich stationär untersucht und in der angiologischen Sprechstunde der Chirurgischen Universitätsklinik langzeitig nachkontrolliert wurden. Es handelt sich hier um eine Patientengruppe im Altersbereich zwischen 40 und 70 Jahren, davon 98 % Männer und 2 % Frauen.

Während der stationären Klärung wurde in jedem Fall durch Angiographie das Ausmaß der Gefäßveränderung festgestellt. In der hier beschriebenen Gruppe schwankte die Gehstrecke zu Beginn der stationären Behandlung zwischen 0-300 m. Hiermit sind in dieser Gruppe nur Patienten beschrieben, deren schwere Gefäßveränderungen - meist atheromatöser Natur - eine klinische stationäre Behandlung unbedingt erforderlich machte.

Der Gehstreckentest (48) wurde nach folgender Methodik durchgeführt (49):
Die Patienten gingen in lockerer Haltung zur gleichen Tageszeit möglichst bei gleicher Außentemperatur über eine genau abgemessene Strecke. Die Geschwindigkeit wurde mit der Stoppuhr festgestellt. Bei einer Geschwindigkeit von 4-5 km/h, dem normalen Fußgängertempo. achteten wir bei Wiederholungsprüfung stets auf gleiche Geschwindigkeit. Konnte der Patient vor der Therapie nur sehr langsam gehen, so ließen wir ihn während bzw. nach der Therapie das Tempo beliebig beschleunigen.

Zur Behandlung der Durchblutungsstörungen wurde das Präparat Lipostabil nach folgendem Schema eingesetzt:

1. - 15. Tag	2 x 5 ccm i.v.	und 3 x 2 Kapseln
16. - 60. Tag	1 x 5 ccm i.v.	und 3 x 2 Kapseln
anschließend	4 x 2 Kapseln	24 Monate lang

Andere Medikamente, die auf eine Förderung der Durchblutung abzielen oder die Sauerstoffutilisation im Gewebe verbessern, wurden nicht gegeben. Patienten, bei denen gleichzeitig die Zeichen einer Herzinsuffizienz bestanden, wurden je nach Ansprechbarkeit auf Strophantin oder Digitalis-Präparate eingestellt.

Die Ergebnisse dieser Behandlung sind in Abschnitt V b zusammengefaßt; es kann jedoch hier bereits festgestellt werden, daß keinerlei grobe Unverträglichkeiten auftraten. Eine Entwicklung einer Überempfindlichkeit, also einer Sensibilisierung, wobei das Präparat möglicherweise als Hapten hätte wirken können, wurde ebenfalls nicht beobachtet.

Bei einer kleinen Zahl von Patienten trat in den ersten Tagen der Behandlung eine leichte Diarrhoe auf, die jedoch nie so stark wurde, daß das Präparat hätte abgesetzt werden müssen.

V.

a)

Experimentelle Ergebnisse

In den Tab. 6 - 13 werden die Schwankungen des Gesamtcholesterin- und Estercholesterinspiegels im Serum von 48 Patienten dargestellt, die 3 Tage lang kontrolliert wurden. Bei jedem Patienten wurden insgesamt 9 Untersuchungen durchgeführt.

Die erste Gruppe (Tab. 6 - 9) erhielt täglich 5 ccm Lipostabil i.v., während der zweiten Gruppe (Tab. 10 - 13) täglich 5 ccm Solvosterol injiziert wurde.

Die Injektionen erfolgten sofort morgens nach Blutentnahme am nüchternen Patienten.

In der Tab. 14 wird das normale, nicht durch spezifische Medikamente beeinflußte Verhalten des Gesamtcholesterinspiegels im Serum bei 10 Vergleichspersonen unter sonst gleichen Bedingungen dargestellt. Die unter a und b angeführten Zahlenreihen zeigen jeweils die Durchschnittswerte einer Versuchsreihe in mg% bzw. in %, wobei bei letzteren der Ausgangswert als 100 % gesetzt wurde.

Tabelle 6

232	209	187	242	220	220	220	253	187
407	396	350	396	325	341	396	396	341
264	290	270	319	275	275	264	330	260
385	363	308	407	341	368	363	385	385
220	231	180	264	220	187	231	308	231
380	290	275	308	270	275	319	270	290
209	198	198	253	209	209	286	275	280
242	231	253	237	231	231	242	297	308
396	440	407	440	418	485	440	506	462
363	330	335	401	352	341	380	330	332
363	407	374	434	386	418	405	370	390
225	220	231	220	225	225	230	220	225

---

a)	284	271	260	300	267	266	290	292	279
b)	100	95	91	105	94	93	102,1	102,8	98

Schwankungen des Gesamtcholesterinspiegels im Serum bei 24 Patienten während dreitägiger Beobachtung unter Behandlung mit Lipostabil.

a) = Durchschnittswerte in mg %
b) = " in %

Tabelle 7

231	198	187	247	231	231	253	264	242
330	308	335	347	330	330	341	313	297
165	187	158	176	143	143	176	198	198
187	176	176	187	160	154	176	165	165
380	319	308	330	270	275	325	286	297
165	176	160	220	187	187	176	160	154
209	198	193	242	220	220	253	235	231
242	264	264	297	259	253	308	275	270
308	264	258	341	324	313	352	330	330
275	193	198	280	231	236	209	220	225
242	231	247	231	225	225	237	264	269
400	390	390	396	368	357	385	363	346

Schwankungen des Gesamtcholesterinspiegels im Serum bei 24 Patienten während dreitägiger Beobachtung unter Behandlung mit Lipostabil.

Tabelle 8

165	137	121	170	154	159	187	181	176
264	242	236	280	242	231	275	253	231
99	115	110	126	95	88	121	121	88
132	126	121	143	121	99	137	121	115
297	231	225	253	231	220	258	236	209
115	110	110	121	121	105	110	99	93
143	137	148	165	143	132	165	160	148
154	160	154	187	170	170	225	209	192
220	198	181	225	209	187	231	231	220
209	165	160	225	198	187	170	176	176
165	143	143	176	154	148	181	187	176
319	297	291	308	286	280	308	302	286

Schwankungen des Estercholesterinspiegels im Serum bei 24 Patienten während dreitägiger Beobachtung unter Behandlung mit Lipostabil.

Tabelle 9

187	160	143	195	176	180	176	187	154
308	286	253	291	264	247	297	291	275
154	148	132	150	165	143	170	165	160
242	236	220	319	264	269	286	264	258
154	143	143	176	135	132	187	176	170
308	231	225	253	236	242	253	236	231
132	115	115	154	148	121	187	165	181
176	159	154	165	143	126	170	176	154
302	319	324	330	308	286	335	341	341
209	181	176	242	225	225	253	220	215
275	258	247	319	302	302	330	324	308
154	148	143	165	160	160	160	154	148

---

a)	203	185	178	214	193	184	215	207	196
b)	100	91,1	87,6	105,4	95	90,6	105,9	101,9	96,5

Schwankungen des Estercholesterinspiegels im Serum bei 24 Patienten während dreitägiger Beobachtung unter Behandlung mit Lipostabil.

a) = Durchschnittswerte in mg %
b) = " in %

Tabelle 10

330	297	231	275	231	231	286	275	242
286	275	231	242	154	242	242	270	274
286	197	220	220	220	220	242	275	165
214	187	187	187	187	170	190	198	176
368	396	341	252	315	341	396	396	341
187	165	163	187	154	143	187	154	209
308	319	218	231	297	270	264	286	352
198	209	246	242	250	187	220	242	247
165	209	159	220	187	189	176	198	198
275	187	191	275	220	240	198	242	297
286	187	200	308	252	286	253	270	352
198	264	146	171	209	209	187	190	308

Schwankungen des Gesamtcholesterinspiegels im Serum bei 24 Patienten während dreitägiger Beobachtung unter Behandlung mit Solvosterol.

Tabelle 11

374	308	290	330	270	275	331	286	297
346	335	308	352	335	330	352	319	303
412	385	386	429	418	418	407	390	385
176	160	160	187	154	148	187	198	198
242	258	253	236	220	215	220	194	187
187	176	170	187	160	160	176	160	156
308	275	258	341	330	324	335	319	303
275	193	193	280	264	269	220	209	203
308	291	275	324	275	275	313	297	275
214	187	181	198	198	176	190	198	191
396	374	379	418	385	368	390	374	363
330	313	297	335	325	319	302	286	269

a) 277	247	232	267	250	250	261	259	258
b) 100	89	83,8	96,8	90,2	90,2	94	93,5	93,1

Schwankungen des Gesamtcholesterinspiegels im Serum bei 24 Patienten während dreitägiger Beobachtung unter Behandlung mit Solvosterol.

a) = Durchschnittswerte in mg %
b) = " in %

Tabelle 12

286	237	220	253	226	221	264	236	231
258	242	220	231	225	221	270	220	220
319	302	308	330	324	319	313	308	308
105	99	93	110	105	105	110	121	115
165	176	176	160	132	121	137	110	105
154	148	143	143	132	126	132	132	121
198	137	132	209	187	187	143	132	137
143	110	105	154	137	132	115	110	93
220	198	181	242	209	215	231	226	209
148	132	121	132	137	121	132	125	125
242	231	237	253	236	220	242	231	225
253	225	209	264	258	247	231	220	198

Schwankungen des Estercholesterinspiegels im Serum bei 24 Patienten während dreitägiger Beobachtung unter Behandlung mit Solvosterol.

Tabelle 13

264	231	187	209	176	170	220	225	187
121	115	88	110	66	72	115	121	121
198	132	137	143	137	132	148	143	132
132	126	121	154	148	148	160	154	143
275	270	253	198	231	264	309	297	275
132	126	121	143	115	99	126	93	88
275	258	253	176	225	198	203	222	264
143	143	105	176	170	154	165	170	165
126	143	137	160	154	147	121	126	121
187	143	143	198	165	154	148	176	209
220	143	154	231	187	209	176	203	264
121	160	88	115	121	115	105	110	176

a)	195	176	163	187	175	170	179	175	176
b)	100	90,2	83,5	95,5	85,7	87,1	91,7	89,7	90,2

Schwankungen des Estercholesterinspiegels im Serum bei 24 Patienten während dreitägiger Beobachtung unter Behandlung mit Solvosterol.

a) = Durchschnittswerte in mg %
b) = " " %

Tabelle 14

115	121	101	121	121	115	115	120	110
99	110	99	99	93	110	105	120	99
440	451	440	440	462	451	429	440	440
429	418	418	418	412	407	429	428	423
330	352	341	335	330	346	335	346	335
264	253	270	264	270	275	270	264	275
308	335	319	319	330	330	319	308	325
231	225	220	242	264	253	236	242	231
165	170	170	165	170	165	170	170	165
286	297	291	280	292	285	297	286	297

a)	2667	2732	2678	2683	2743	2737	2705	2724	2700
b)	102,6	100,3	100,7	103,o	102,6	101,5	102,2	101,5	

Normale tägliche Schwankung des Cholesterinspiegels im Serum bei 10 Vergleichspersonen während dreitägiger Beobachtung.

a) = Durchschnittswerte in mg %
b) = " in %

In den Abbildungen 2 - 6 werden die in den Tabellen 6 - 14 aufgeführten Durchschnittswerte graphisch dargestellt.

Es zeigt sich, daß bei den mit Lipostabil behandelten Patienten die Werte des Gesamtcholesterins und des Estercholesterins im Nüchternblut, die am ersten Tag gewonnen wurden, im Mittel um 5 % niedriger liegen, als die Ausgangswerte des zweiten und dritten Tages. Nach der täglichen Injektion erfolgte im Tagesprofil ein Abfall des Gesamt- und Estercholesterinspiegels bis zu 11 %. Diese Ergebnisse sprechen außer einer sofort einsetzenden Elimination aus dem Organismus für eine ebenso rasch beginnende Lösung des Cholesterins aus dem Gewebe.

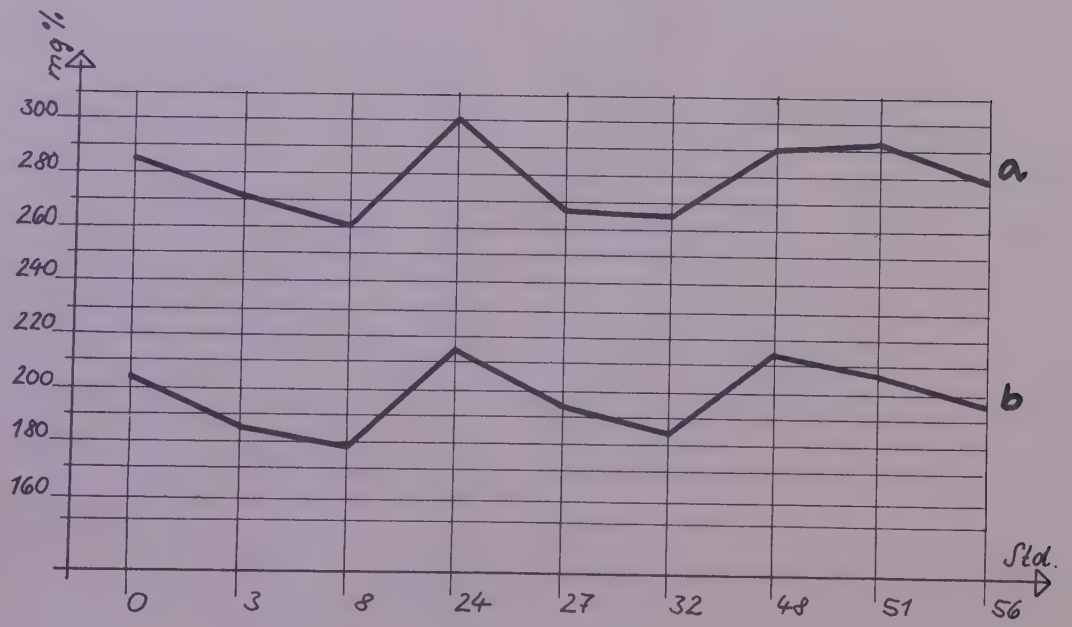
Unter der Behandlung mit Solvosterol ist die starke Senkung des Gesamtcholesterins und des Estercholesterins bis zu fast 17 % besonders auffallend. Die Ausgangswerte des 2. und 3. Tages liegen jedoch hier im Durchschnitt bis zu 6 % niedriger als die des ersten Tages. Die Wirkung dieses Präparates liegt also hier hauptsächlich in einer signifikant rasch einsetzenden und anhaltenden Senkung im Sinne einer starken Eliminationsfähigkeit, während sich ein gewebslösender Effekt erst nach längerer Behandlung einstellt.

Die Durchschnittswerte der Vergleichspersonen ergeben unter den angegebenen Versuchsbedingungen einen Kurvenablauf mit sicherlich physiologischen Schwankungen bis maximal 5 % im Tagesprofil.

Bei Patienten mit normalen Cholesterinwerten sind zwar auch medikamentösbedingte Schwankungen festzustellen, jedoch besteht hier die Neigung, die Ausgangswerte wieder zu erreichen.

In den Abbildungen 7 und 8 werden noch zwei Kurvenverläufe dargestellt, bei welchen die spezifische Wirkung des jeweils angewandten Präparates besonders deutlich ausgeprägt ist.

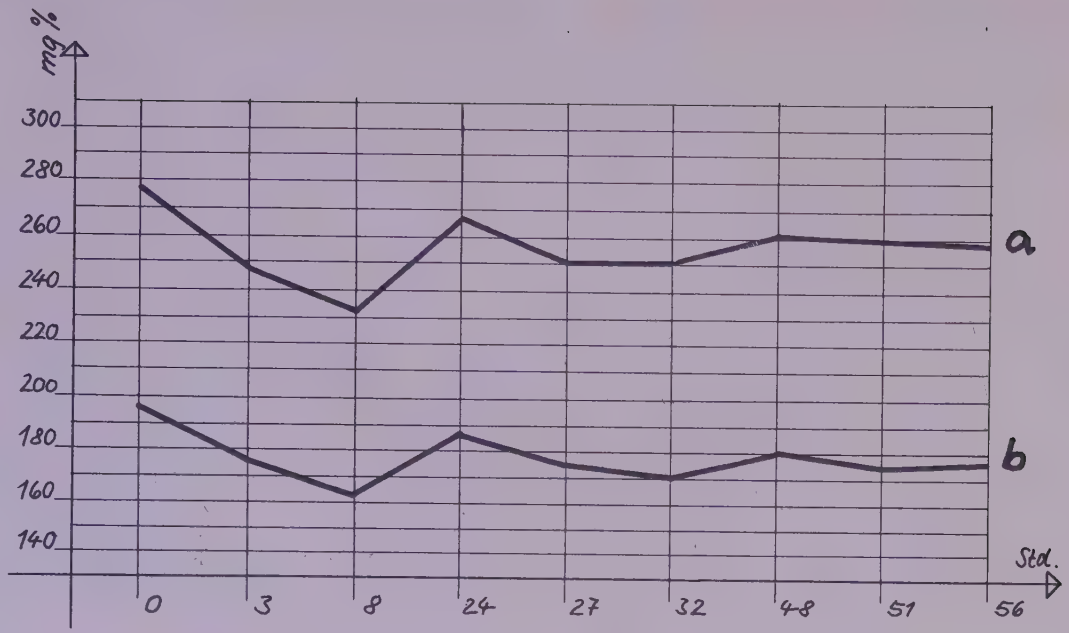
Abbildung 2



Verhalten des Serumcholesterinspiegels bei 24 Patienten unter Behandlung mit Lipostabil.

a) Gesamtcholesterin
b) Estercholesterin

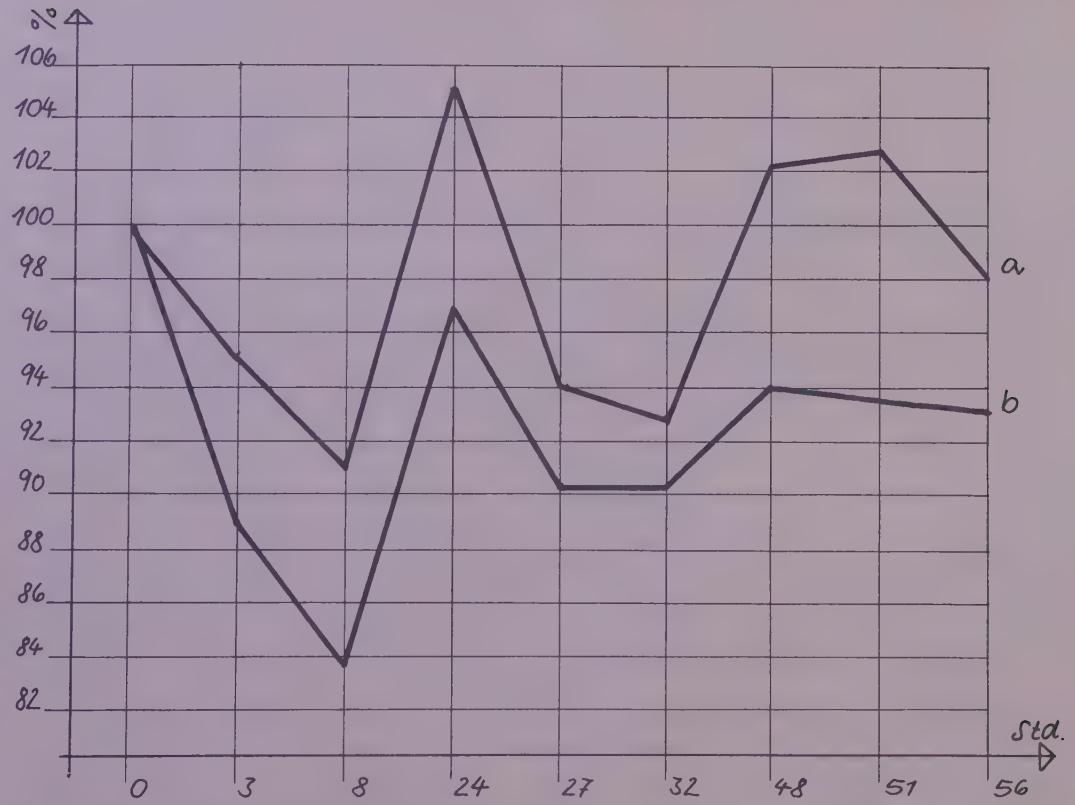
Abbildung 3



Verhalten des Serumcholesterinspiegels bei 24 Patienten unter Behandlung mit Solvosterol.

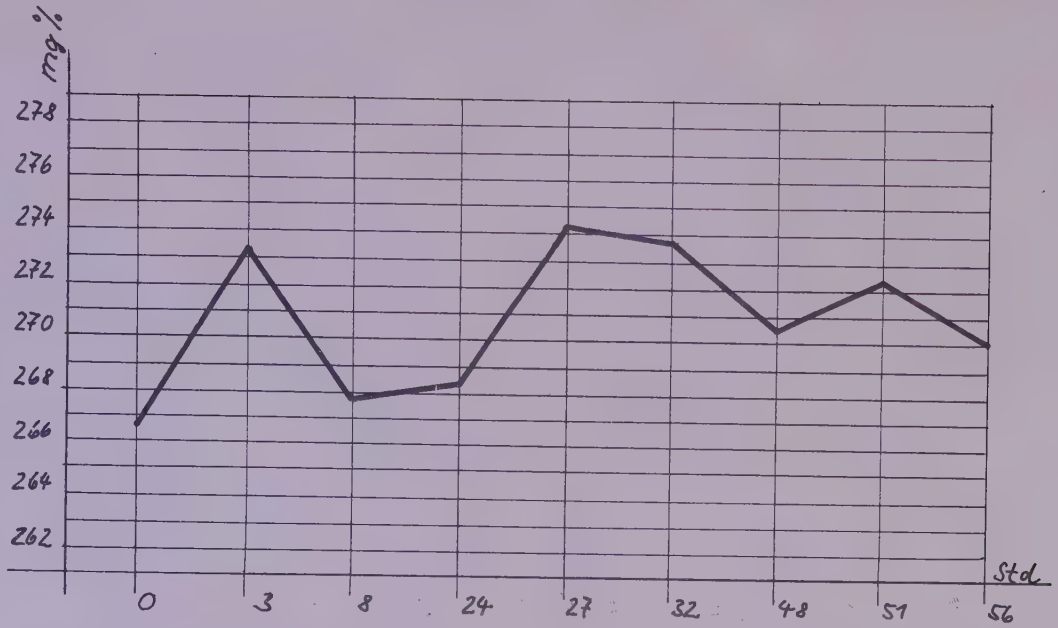
a) Gesamtcholesterin
b) Estercholesterin

Abbildung 4



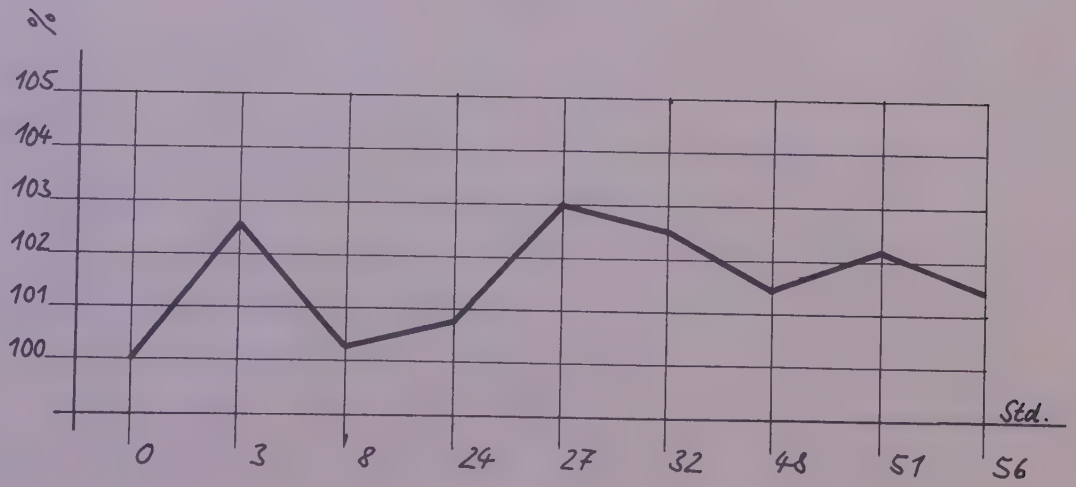
Prozentuale Schwankungen des Gesamtcholesterinspiegels bei jeweils 24 Patienten unter Behandlung mit a) Lipostabil

Abbildung 5



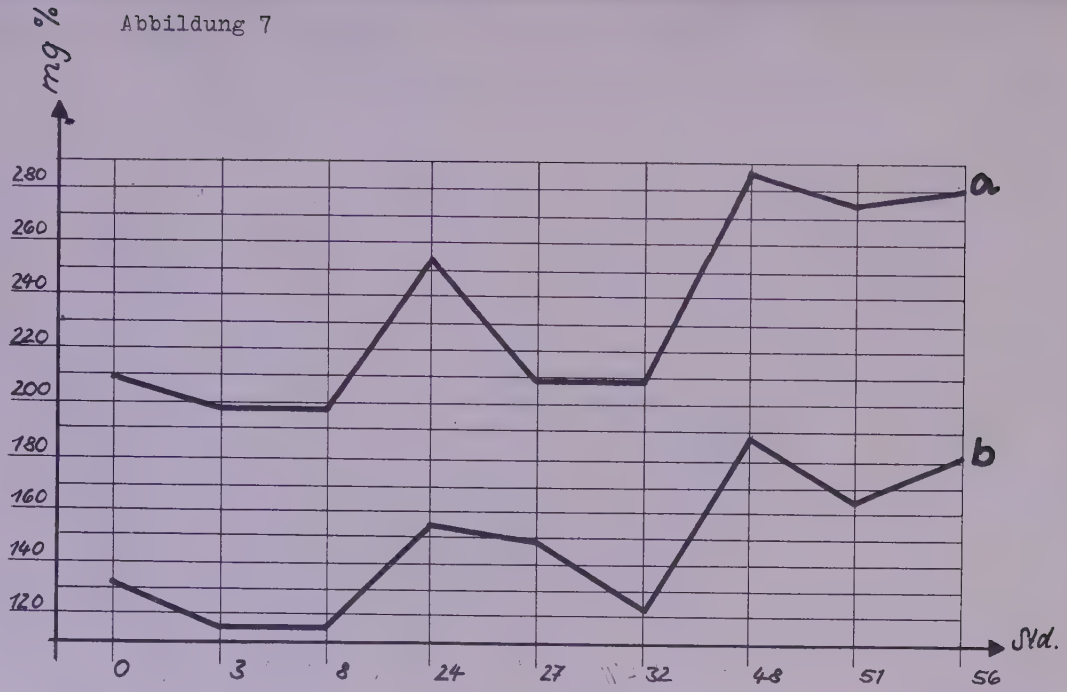
Physiologische Schwankungen des Gesamtcholesterinspiegels von 10 Versuchspersonen

Abbildung 6



Prozentuale Schwankung des Gesamtcholesterinspiegels von
10 Vergleichspersonen

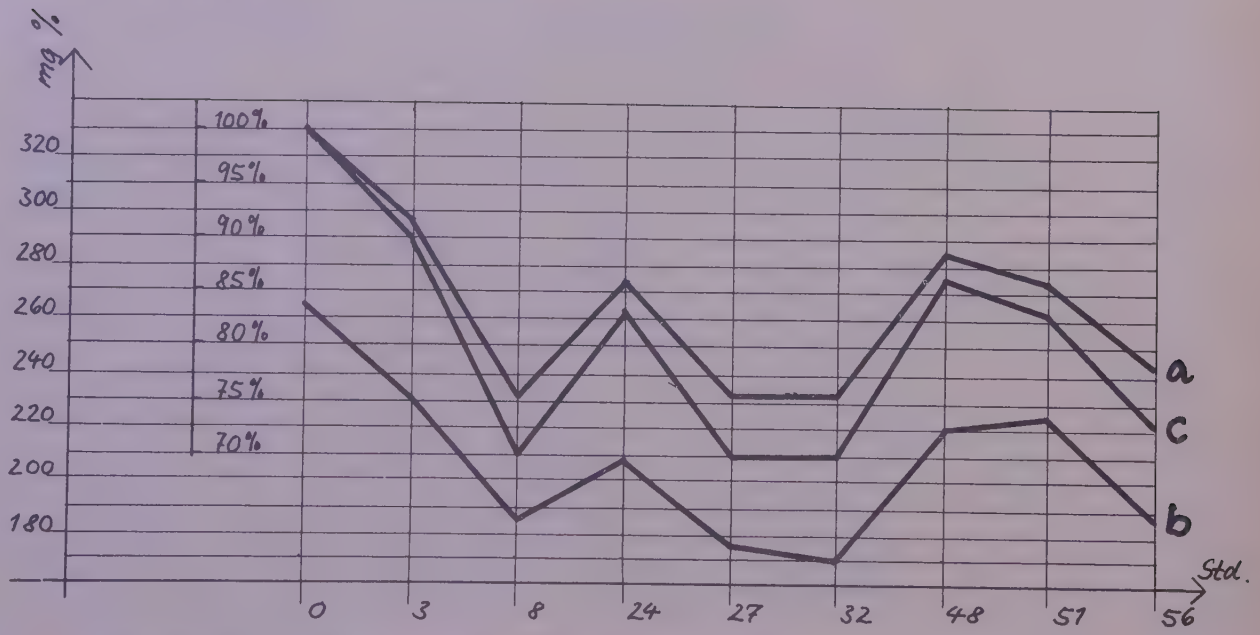
Abbildung 7



Verhalten des Gesamtcholesterin- und Estercholesterinspiegels bei einem 78jährigen Patienten unter Behandlung mit Lipostabil.

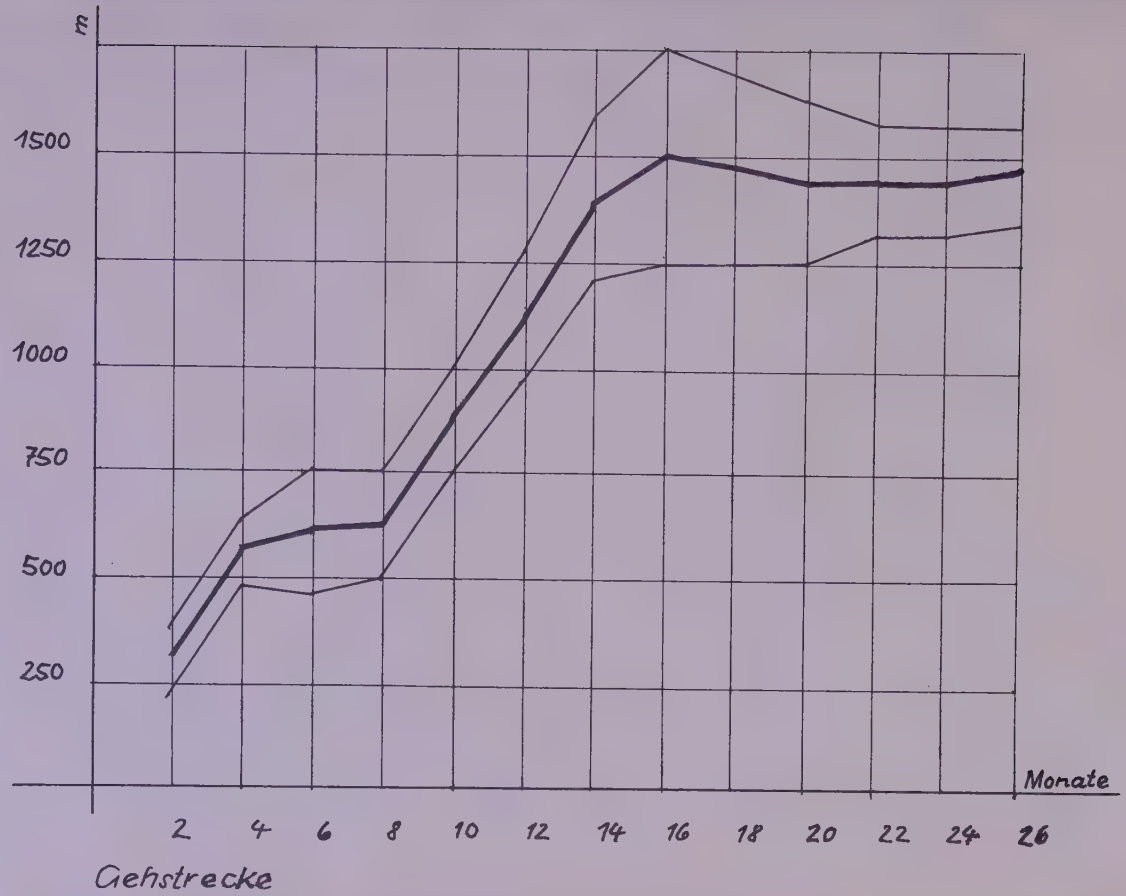
a) Gesamtcholesterin
b) Estercholesterin

Abbildung 8



Verhalten des Cholesterinspiegels bei einer 48jährigen Patientin unter Behandlung mit Solvosterol.

a) Gesamtcholesterin
b) Estercholesterin
c) Gesamtcholesterin in %


m
1500
1250
1000
750
500
250
Monate
2
4
6
8
10
12
14
16
18
20
22
24
26
Gehstrecke

V.

b)

Klinische Ergebnisse

Als Hauptkriterium für die günstige Beeinflussung der Durchblutungsstörungen im klinischen Bereich wurde die Gehstrecke herangezogen. Aus der Tabelle geht die positive Wirkung bei der Gesamtzahl von 80 Patienten deutlich hervor. Bei Klinikaufnahme lag die mittlere Gehstrecke der 80 Patienten bei 25 m, einige wenige konnten nur bis zu 100 m ohne Beschwerden zurücklegen. Bereits nach einer Behandlungszeit von sechs Monaten war die Gehstrecke im Durchschnitt verdoppelt, nach 18 Monaten im Mittel verdreifacht. Man darf aus der Kurve ableiten, daß das erreichbare Optimum der Behandlung nach etwa 15 - 18 Monaten erreicht ist. Dies deutet auf die Notwendigkeit hin, die Behandlung genügend lange und genügend intensiv vorzunehmen. Anfängliche Mißerfolge dürfen keinesfalls von der strengen Weiterführung der Behandlung abhalten. Daß die Medikation des Präparates auch über den Zeitpunkt von 18 Monaten fortgesetzt werden muß, wird besonders dadurch deutlich, daß die Gehstrecke im stationären Mittel nach diesem Zeitraum eine geringe, jedoch deutliche Tendenz der Verminderung erkennen läßt. Dieser Effekt ist u.E. darauf zurückzuführen, daß die Patienten, die sich zu diesem Zeitpunkt noch in ambulanter Behandlung befanden, nicht regelmäßig und nicht in genügend hoher Dosierung das Präparat zu sich nahmen. Der überwiegende Teil der Patienten hatte zu dieser Zeit bereits wieder eine Gehstrecke von 1500 m erreicht, die bei dem hohen Durchschnittsalter der Patientengruppe als ausreichend anzusehen ist.

C)

Diskussion

Die Kontrolle des Serumcholesterinspiegels ergibt in der klinischen Praxis einen genügend sicheren Anhalt für das Bestehen und das Ausmaß atheromatöser Veränderungen der Gefäße, sowie die Beeinflussung des Krankheitsprozesses durch medikamentöse Maßnahmen.

Wie bereits eingangs erwähnt, sind für speziellere Fragen, insbesondere für die genaue diagnostische Differenzierung, weitere Untersuchungen der Lipoidfraktionen erforderlich. Man kann jedoch annehmen, daß die Kontrolle des Serumcholesterinspiegels und der Cholesterinester ein verläßliches Kriterium für die Überprüfung therapeutischer Bemühungen darstellt.

Insgesamt lassen die Ergebnisse der hier niedergelegten experimentellen Befunde und klinischen Beobachtungen erkennen, daß eine Erniedrigung des Cholesterinspiegels mit einer klinisch signifikanten Besserung parallel einhergeht. Dies unterstreicht die Bedeutung, die dem Cholesterin bei der Bildung atheromatöser Plaques und somit bei der Entwicklung peripherer, arteriosklerotischer Durchblutungsstörungen zukommt. Wenn man die Möglichkeiten zur Beeinflussung des Cholesterinspiegels betrachtet, ist zwar der Diätetischen Prophylaxe eine gewisse Bedeutung nicht abzusprechen, jedoch bei höheren Altersklassen spielt diese Methode nur eine unterstützende Rolle. Sind aktive Maßnahmen, wie die operative Entfernung atheromatöser Massen, z.B. bei einer Endarterektomie, nicht mehr möglich, so steht die konservative medikamentöse Behandlung an erster Stelle der therapeutischen Möglichkeiten.

Wie aus dem Ergebnis der vorliegenden Arbeit über Lipostabil und Solvosterol abgeleitet werden kann, muß man zwischen Mitteln differenzieren, die entweder Cholesterin aus dem Gewebe liberieren oder andererseits zu einem vermehrten Ab-

bau des noch nicht gebundenen, zirkulierenden Cholesterins führen.

Die vergleichende Untersuchung von zwei Präparaten dieser verschiedenen Wirkungsart hat deutlich ergeben, daß mit beiden Methoden eine weitgehende und nachhaltige Senkung des Gesamtcholesterins sowie der Cholesterinester im Serum erreicht werden kann.

Die Entscheidung, welches Präparat der einen oder der anderen Wirkungsgruppe im individuellen Fall herangezogen werden soll, kann auf Grund unserer Ergebnisse und der Mitteilung anderer Autoren nicht eindeutig getroffen werden.

Die Auswertung unserer Ergebnisse spricht dafür, daß in den höheren Altersklassen Lipostabil zu einer stärkeren Ausschwemmung von Cholesterin aus dem Gewebe ins zirkulierende Blut führt, da die Cholesterinwerte vom nüchternen Patienten am zweiten und dritten Tag, den Ausgangswert meist ganz erheblich überschreiten. Dieser Effekt wird möglicherweise durch die geringere Abbaufähigkeit im alternden Organismus noch akzentuiert.

Bei Patienten jüngeren Alters waren jedenfalls nach einem initialen vermehrten Angebot von Cholesterin eine schnellere Senkung des Cholesterins festzustellen.

Im Vergleich dazu ist das Präparat Solvosterol, das auf Grund seiner Wirkung auf den intermediären Stoffwechsel den Abbau zu beschleunigen scheint, mehr für Fälle geeignet, bei denen keine drastische Senkung des Cholesterinspiegels unbedingt nötig ist. Die klinischen Erfahrungen sprechen dafür, daß es sich mehr für die Langzeitbehandlung, die immer ambulant durchgeführt werden muß, eignet. Dies wird von anderen Autoren (42) hervorgehoben, die an 70 Patienten langfristige Verlaufsbeobachtungen anstellen konnten.

Dies stimmt mit unseren klinischen Beobachtungen überein, da erst nach langdauernder Behandlung sichere therapeutische Erfolge zu verzeichnen waren. Anhand der Gehstreckenverlängerung konnte eine signifikante Besserung erst nach einem halben

Jahr nachgewiesen werden. Das Optimum des Erfolges der medikamentösen Behandlung trat im Mittel erst nach 18 Monaten ein.

Die bei zerebralen und peripheren Durchblutungsstörungen auftretenden subjektiven Beschwerden wie Schwindel, Kopfschmerzen, Verminderung der Merkfähigkeit usw. wurden bei den meisten Patienten - durch beide Präparate in gleicher Weise - günstig beeinflußt.

D)

Zusammenfassung

Es werden die Ergebnisse einer Untersuchung über das Verhalten des Gesamtcholesterin- sowie des Estercholesterinspiegels im Serum bei 48 Patienten unter Behandlung mit cholesterinsenkenden Substanzen vorgelegt. Nach Feststellung der normalen Streuungsbreite des Cholesterinspiegels wurde die Wirkung von Solvosterol und Lipostabil anhand einer Untersuchungsgruppe von jeweils 24 Patienten geprüft.

Mit beiden Substanzen ist es möglich, eine signifikante Senkung des Gesamtcholesterin- sowie des Estercholesterinspiegels herbeizuführen. Diese Befunde werden in Beziehung gesetzt zu 80 Patienten mit peripheren Durchblutungsstörungen, die langfristig medikamentös behandelt wurden. Die unmittelbare klinische Wirkung ist gering, anhand der Verlängerung der Gehstrecke kann ein Erfolg erst nach monatelanger Behandlung erreicht werden. Das Optimum der Behandlung als therapeutischer Erfolg ist nach etwa 18 Monaten anzunehmen. In der Diskussion wird auf die Bedeutung der Cholesterinsenkung in der Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen eingegangen.

E)

Literatur

1) Schettler, G.: Klin.d.Gegenwart Bd.II S.276

2) Kommerell und Berger: Klin.Wschr. 36:795, 1958

3) Schettler, G.: (Langenbeck's Arch.Klin.Chir.287:11 (1957)

4) Hirsch, S.: (" " " " " " ")

5) McCullagh, E.P., Lewis, L.A.: N.Engl.J.of med.zit.n.

6) Ärztl.Praxis 12:2199 (1961)

7) Shimato: Tag.Jap.Ges.f.Kreislauff.Osaka 1961

Cohen, A.M., Bavly, S., Poznanski, R.: Lancet II 1399 (1960)

8) Schön, H.: Med.Kl. 5549:2195 - 2198 (1960)

9) Veith, H.: Therapiewoche 23/1962, 1043

10) Gertler, M.M. und Oppenheimer, B.S.: Circulation 7:533 (1953).

11) Bourde, Ch.: La Vie Medicale - med.Therap.1962,43 (2), 113-130

12) Monasterio und Berti.Klin.Wschr.30:111.1952

13) Hobson et al.Lancet, 2,961 (1953)

14) Mayer et al.Amer.J.cli.Nutr., 2,316 (1954)

15) Keys et al., clin.chem., 1,34 (1955)

16) Bansi, Schwarting,Klinik d.Gegenwart Bd.8,105

17) Friedmann et al.Ann.Rev.Biochem.25,613 (1956)

18) Atcheley, V.A., J.biol.chem., 176.123 (1948)

19) Bansi, Schwarting,Klinik d.Gegenwart Bd.8,111

20) Castaigne, S.A.: Le Concours Medical 58.Jg.No.9, Okt.1957 S.805-823

21) Schettler, G., Jobst, H.: Deutsch.med.Wschr.80:1077 1955

22) Veith: Therapiewoche 23/1960,1044

23) Gofmann, J.W., Lindgen, F., Eliot, H., Mantz, W., Hewitt, J., Strisower, B., Herring, V., Lyon, Th.P.: Science 111:166 (1950)

24) Keys, A.: Circulation 5:115 (1952) und Keys, A., Mikkelsen, O., Mulla, E.V.O., Chapman, C.B.: Science 112:79 (1950) und Keys, A., Anderson, J.T., Mikkelsen, O., Adelson, S.F., Findanga, F.: J.Nutrit 59:39 (1956) und Keys, A., Anderson, J.T.: Nat.Res.Counc.Publ. 338118 (1954)

25) Schlüssel, H.: Med.u.Ern.3:1 (1962)
Ahrens jr., E.H., Insul jr., W., Blomstrand, R., Hirsch, J., Tsaltas, TT. and Peterson, M.S.: Lancet I (1957) 943.
Bronte-Stewart, B., Keys, A. and Brock, J.F.: Lancet II (1955)

Bronte-Stewart, B., Eales, B., Antonis, A. and Brock, J.F.: Lancet I (1956).

26) Lohmeyer, G. und Alhelm, H.A.: Zschr.Klin.Med.148 (1951) 352

27) Joslin, C.P.: The diabetic manual, 9.Aufl.Philadelphia 1953

28) Grafe, E.: Ernährungs- und Stoffwechselkrankheiten und ihre Behandlung, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1958

29) Bertram, F.: Die Zuckerkrankheit, Stuttgart 1953

30) Bansi-Schwarting, Klin.d.Gegenw. Bd.8 S.109

31) Lerman, Turner, Priddl zit.n.Schettler Klin.d.Gegenw. Bd.11275 ff.

32) Golden, A.W.G.: Lancet 234 (1956)

33) Veith, H.: Therapiewoche 23 (1962) 1046

34) " " : Med.u.Ern. 3:5 (1962)

35) Schön, H.: Med.Klin.54:1394 (1959)

36) " " : " " 55:260 (1961)

37) Avigon u.Steinberg, Proc.Soc.exper.Biol.med.97,814, 1958

38) Florey, Brit.med.J II 1339, 1960

39) Meyer, Friedmann, Am.J.Clin.Nutr.2, 338, 1960

40) Schettler, G.: Die Medizinische 1955, 1247

41) Schettler, G.: Acta Gatsro-Enterol.Belg.19:582,1956

42) Eggl und Eggl Med.Kl.1963 Nr.47,1934-35

43) Astaldi, G., Meardi, G.: Minerva Medica (Torino) 49: 2260 (1958)

44) Rivi, A., Marchi, O., Socchetti, C.: 4.Congr.Internat. Assoc. Gerontol., Merano 1957

45) Tepe H.-J.: Bedienungsanleitung zum Elko III

46) Block, A.: Biochem.Z.257,171 (1933)

47) Sperry, M. und Schönheimer, R.: J.biol.chem.106,745 (1934)

48) Collens, W.S., Wilensky, N.D.Amer.J.Surg.34,71 1936

49) Eichler, O., Heinzel, J.: Die Behandlung peripherer Durchblutungsstörungen mit Hydergin S.40

F)

Lebenslauf

Wilhelm Glenk, geb. 8.11.1934 in Pegnitz/Ofr. als Sohn des Großkaufmanns Friedrich Glenk und seiner Ehefrau Elise, geb. Büttner. Nach 4 Jahren Besuch der Volksschule in Pegnitz Eintritt in das Humanistische Gymnasium Bayreuth. Mit Beginn der 4. Klasse Wechsel an die gleiche Anstalt in Windsbach/Mfr. Dort 1954 Ablegung der Reifeprüfung. Im Wintersemester 1954/55 Beginn des Medizinstudiums an der Universität Erlangen, wo im Wintersemester 1957/58 das Physikum und im Sommer 1961 das Staatsexamen bestanden wurde.

Nach Ableistung der Medizinalassistentenzeit in verschiedenen Krankenanstalten Bayerns erfolgte die Bestallung zum Arzt mit Wirkung vom 29.10.1963. Zur Zeit Stationsarzt der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses Pegnitz.

GEDRUCKT BEI LUDWIG MÖLLER ERLANGEN